

TRIAZOLE DERIVATIVE

Patent Number: JP2275866
Publication date: 1990-11-09
Inventor(s): IWATA CHIYUUZOU; others: 06
Applicant(s): TAISHO PHARMACEUT CO LTD; others:
Requested Patent: ☐ JP2275866
Application JP19900015922 19900125
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D249/10
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

NEW MATERIAL: A triazole derivative expressed by formula I [R<1> is H, lower alkyl, acetyl, naphthylmethyl, anthrylmethyl, or formula II (X, Y and Z are H, lower alkyl, lower alkoxy, halogen hydroxyl, nitro, trifluoromethyl, cyano or benzyloxy); R<2> is H or acetyl; R<3> is H, acetyl or formula III].

EXAMPLE: 5-Amino-3-[N-(2-mercaptoethyl)benzylamino]-1,2,4-triazole.

USE: Useful as a medicine for treating and preventing cardiac infarction, cerebral infarction, arteriosclerosis, hepatic diseases, pulmonary edema, skin diseases, ophthalmic diseases, etc., since the abovementioned derivative has action suppressing formation of lipid peroxide.

PREPARATION: 2-Cyanoiminothiazolidine in which 3 position is replaced by R is reacted with hydrazine mono hydrate to provide the compound expressed by formula I in which R<3> is a group other than acetyl group.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

平2-275866

⑤Int.Cl.⁵
C 07 D 249/10
// A 61 K 31/41

識別記号 庁内整理番号
AED 7822-4C
7475-4C

④公開 平成2年(1990)11月9日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑬発明の名称 トリアゾール誘導体

⑭特 願 平2-15922

⑮出 願 平2(1990)1月25日

優先権主張 ⑯平1(1989)1月30日⑰日本(JP)⑱特願 平1-20525

⑲発 明 者 岩 田 宙 造 大阪府摂津市正雀本町2丁目6-17

⑲発 明 者 今 西 武 奈良県奈良市千代ヶ丘2丁目2-18

⑲発 明 者 千 葉 義 行 東京都八王子市北野町559-6 日本水産株式会社中央研究所内

⑲発 明 者 佐 竹 幹 雄 東京都八王子市北野町559-6 日本水産株式会社中央研究所内

⑳出 願 人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号

㉑出 願 人 日本水産株式会社 東京都千代田区大手町2丁目6番2号

㉒代 理 人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

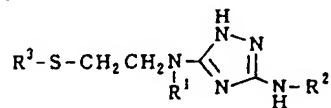
明 細 書

1. 発明の名称

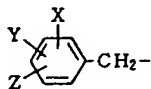
トリアゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 式

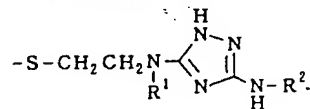


[式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、アセチル基、ナフチルメチル基、アントリルメチル基または式



(式中、X、YおよびZは同一または相異なつて水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはベンジル

オキシ基を示す。)で表わされる基を示し、R²は水素原子またはアセチル基を示し、R³は水素原子、アセチル基または式



(式中、R⁴およびR⁵は前記と同意義である。)で表わされる基を示す。]で表わされるトリアゾール誘導体。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、過酸化脂質生成抑制作用を有するトリアゾール誘導体に関する。

従来の技術

過酸化脂質は、膜や酵素の変性を惹起して細胞の障害や機能低下をもたらし、心筋硬塞や脳硬塞をはじめとする動脈硬化性疾患、肝疾患、肺浮腫、皮膚疾患、眼疾患などの種々の疾患や老化に影響を及ぼすことが知られている。

そのような過酸化脂質の生成を抑制する薬剤としては、たとえばビンボセチン（神経精神薬理，第7巻，第113頁，1985年）、イデベノン（薬理と治療，第13巻，第673頁，1985年）などが知られている。しかし、未だその作用が十分なものは見出されていない。

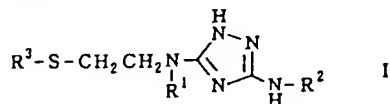
発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有する化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明者らは、トリアゾール骨格を有する化合物について鋭意検討した結果、過酸化脂質生成抑制剤として有用な新規なトリアゾール誘導体を見出し、本発明を完成した。

本発明は、式 I



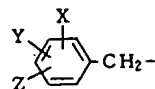
[式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、アセチル基、ナフチルメチル基、アントリルメチル

イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基である。低級アルコキシ基とは、炭素数1～4の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基であり、それらはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基などである。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。

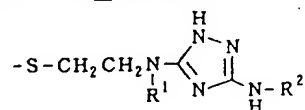
式 I の化合物は、たとえば以下の方法によって製造することができる。

まず、3位がR¹で置換された2-シアノイミノチアゾリジン（特開昭48-91064号公報に記載の方法に準じて製造できる）をヒドラジン・1水和物と、溶媒の存在下または非存在下、触媒の存在下または非存在下に反応させて、R³がアセチル基以外の基である式 I の化合物を製造することができる。次いで、これを更に無水酢酸-酢酸混液中、亜鉛で還元することによってR³がアセチル基である式 I の化合物を製造することができる。ヒドラジン・1水和物との反応における溶媒は、たとえば、水、メタノール、エタノール、イ

基または式



（式中、X、YおよびZは同一または相異なつて水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはベンジルオキシ基を示す。）で表わされる基を示し、R¹は水素原子またはアセチル基を示し、R²は水素原子、アセチル基または式



（式中、R¹およびR²は前記と同意義である。）で表わされる基を示す。]で表わされるトリアゾール誘導体である。

本発明において、低級アルキル基とは、炭素数1～4の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、それらはメチル基、エチル基、プロピル基、

ソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの、反応に対し不活性な溶媒を用いることができる。また反応の触媒としてはメルカプタンからジスルフィドへの自動酸化に用いられる、たとえばFe²⁺イオン、Fe³⁺イオン、Cu⁺イオン、Cu²⁺イオン、Co²⁺イオンなどを含む金属塩などを用いることができる。反応温度は、0℃～溶媒の沸点温度である。反応時間は、出発物質、反応温度により異なるが、薄層シリカゲルクロマトグラフィーなどにより出発物質の消失をもって終了とすればよい。

発明の効果

このようにして得られた本発明化合物は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、低毒性であることが認められた。したがって、本発明化合物は心筋硬塞や脳硬塞をはじめとする動脈硬化性疾患、肝疾患、肺浮腫、皮膚疾患、眼疾患ならびに脳硬塞や心筋硬塞などによる血流再開後の組織障害の治療および予防薬として有用である。

この目的のためには、本発明化合物を慣用的な

製剤技術に従って製造される錠剤、粉剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤などの投与剤型で経口的または非経口的に投与することができる。上記の各製剤においては、通常の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などの添加剤を用いることができる。

本発明化合物の治療患者に対する投与量は、患者の年齢、疾病の種類および状態などにより変動し得るが、通常、成人に対し1日あたり10～5000mgを1～数回に分け投与することができる。

次に、本発明化合物の有用性を示すため、代表的な本発明化合物の過酸化脂質生成抑制試験の結果を示す。

試験例〔過酸化脂質生成抑制試験〕

ウィスター系雄性ラットから採取した大脳組織に4倍量のリン酸緩衝液(pH7.4)を加え、ホモジェナイズした後、2300rpmで10分間遠心分離して上清を得た。これを前記のリン酸緩衝液で4倍に希釈し、この希釈液1mlにジメチルスルホキシド10μlに溶解した検体(本発明化合物および比

較薬としてビタミンE；終濃度100μMまたは5μM)を加え、37℃で30分間インキュベートした。生成した過酸化脂質の分解物であるマロンジアルデヒド量をチオバルビツール酸法により定量し、ジメチルスルホキシド投与群での生成量を100%として抑制率を求めた。

結果を第1表に示した。

第1表

被 験 薬 (化合物番号)	抑 制 率 (%)	
	投与量 100 μM	投与量 5 μM
6	55.7	—
7	96.0	31.4
13	—	51.1
14	—	49.2
17	100	22.2
18	—	71.7
19	100	21.3
20	—	35.2
22	—	36.6
23	—	48.1
24	—	41.6
25	—	51.8
29	—	70.8
30	—	85.8
33	—	35.6
34	—	55.8
37	—	31.4
38	—	56.8
39	—	56.3
ビタミンE	30.5	12.6

実施例

次に、実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

実施例1

水素化ナトリウム0.24gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、これに10mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した2-シアノイミノチアゾリジン1.27gの溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。攪拌後ベンジルクロリド1.27gを加え、室温で更に2時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加えて析出した結晶を濾取し、3-ベンジル-2-シアノイミノチアゾリジン1.84gを得た。

m.p. 102～103℃

3-ベンジル-2-シアノイミノチアゾリジン1.84gとヒドラジン1水和物10mlの混合物をアルゴン雰囲気下1時間加熱還流した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣をエタノールから再結晶して5-アミノ-3-[N-(2-メルカプトエチル)ベンジルアミノ]-1,2,4-トリアゾール

2.0 g を得た。

m. p. 189~194°C (化合物番号 1)

上記実施例 1 に準じて、対応する出発物質から 5-アミノ-3-[N-(2-メルカプトエチル) 2,4,6-トリメチルベンジルアミノ]-1,2,4-トリアゾールを得た。

m. p. 173~179°C (化合物番号 2)

実施例 2

公知の 2-シアノイミノチアゾリジン 1.27 g とメタノール 20 ml の混合物にヒドラジン水和物 0.3 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、残渣を水から再結晶してビス{2-[N-(5-アミノ-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ]エチル}ジスルフィド 1.42 g を得た。

m. p. 231~233°C (化合物番号 3)

実施例 3

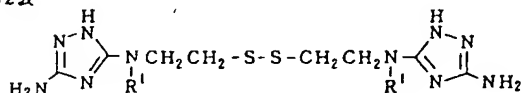
5-アミノ-3-[N-(2-メルカプトエチル)ベンジルアミノ]-1,2,4-トリアゾール

1.0 g、メタノール 20 ml および硫酸第 1 鉄 7 水和物 5 mg の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応後、析出した結晶を濾取しビス{2-[N-ベンジル-N-(5-アミノ-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ]エチル}ジスルフィド (化合物番号 7) 0.9 g を得た。

m. p. 200~203°C

上記実施例 2 または実施例 3 に準じて、それぞれ対応する出発物質から下記第 2 表に示される化合物を得た(ただし、第 2 表中には実施例 2 および実施例 3 で製造された化合物を含め示した)。

第2表



化合物番号	R ¹	融点(°C)
3	H	231~233
4	CH ₃	206~208
5	C ₂ H ₅	162~165
6	i-C ₃ H ₇	157~158.5
7	-CH ₂ -	200~203
8	-CH ₂ -	196~198
9	-CH ₂ -	185~186
10	-CH ₂ -	158~162
11	-CH ₂ -	190~191
12	-CH ₂ -	183~187
13	-CH ₂ -	182~182.5

第2表(続き)

化合物番号	R ¹	融点(°C)
14	-CH ₂ -	181~182
15	-CH ₂ -	132~134
16	-CH ₂ -	167.5~168.5
17	-CH ₂ -	130~133
18	-CH ₂ -	193.5~195.5
19	-CH ₂ -	204~206
20	-CH ₂ -	196~199
21	-CH ₂ -	注1
22	-CH ₂ -	172~174
23	-CH ₂ -	181~184
24	-CH ₂ -	212.5~213

第2表(続き)

化合物番号	R ¹	融点(°C)
25		200~201
26		120~123
27		204~206
28		191~194
29		233~235
30		241~246
31		197.5~199.5
32		198.5~200.5
33		199~202
34		206~209

第2表(続き)

化合物番号	R ¹	融点(°C)
35		160~170
36		142~146
37		157.5~160
38		193~196
39		214~218
40		140~148

(注1) H-NMR(DMSO-d₆)

2.6~3.1(4H.m), 3.2~3.8(4H.m)

4.54(4H.s), 5.1~6.1(4H.m)

7.1~8.1(8H.m)

実施例 4

ビス〔2-〔N-(5-アミノ-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ〕エチル〕ジスルフィド 0.316g と希塩酸で洗浄し活性化した亜鉛末0.98g の混合物に、アルゴン雰囲気下、無水酢酸 5ml と酢酸 5ml の混合物を氷冷下に加え、45分間攪拌した。反応後、不溶物を濾過して除き、濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1)に付し精製後、酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶して 5-アセタミド-3-〔N-(アセチルチオエチル)アミノ〕-1,2,4-トリアゾール 0.188g を得た。

m.p. 127~130°C

上記実施例 4 に準じて、それぞれ対応する出発物質から下記の化合物を得た。

5-アセタミド-3-〔N-メチル-N-(2-アセチルチオエチル)アミノ〕-1,2,4-トリアゾール

m.p. 96~97°C

5-アセタミド-3-〔N-エチル-N-(2-アセチルチオエチル)アミノ〕-1,2,4-トリアゾール

m.p. 109~110.5°C

5-アセタミド-3-〔N-イソプロピル-N-(2-アセチルチオエチル)アミノ〕-1,2,4-トリアゾール

m.p. 140~142°C

5-アセタミド-3-〔N-ベンジル-N-(2-アセチルチオエチル)アミノ〕-1,2,4-トリアゾール

m.p. 109~110°C

特許出願人 大正製薬株式会社

日本水産株式会社

代理人 弁理士 北川 富造

第 1 頁の続き

⑦発 明 者	佐 藤	正 和	東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号	大正製薬株式会社内
⑦発 明 者	川 島	豊	東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号	大正製薬株式会社内
⑦発 明 者	五 藤	准	東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号	大正製薬株式会社内